Gitelman 综合征 3 例病例报道及文献复习

何晓玉[1,2]，张晓玲[1,2]，乐晗[1,2]，余学锋[1,2]，邵诗颖*[1,2]

1 华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌内科，武汉 430030

2 国家代谢性疾病临床医学研究中心分中心，武汉 430030

通信作者：邵诗颖，Email： shaoshiyingtj@163.com

摘要：目的 分析 3 例 Gitelman 综合征的临床特点及诊治体会。**方法** 选取 2019 年 4 月-2021 年 2 月于本科诊断为 Gitelman 综合征的 3 例患者作为研究对象。回顾性分析其临床表现、生化检查及基因检测结果，并结合文献报道讨论本疾病的临床特征与诊治经验。**结果** 本文的 3 例患者均为成年发病，血压均正常。病例 1 无明显低钾症状，由体检时偶然发现而就诊；病例 2 和病例 3 均有低钾相关临床表现，通过补钾症状可缓解。病例 1 和病例 2 表现为低钾、低镁、肾性失钾、低尿钙、代谢性碱中毒，病例 3 轻度低钾，血镁正常，也存在肾性失钾及低尿钙，3 例患者均有肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）的激活。基因检测结果提示病例 1 和病例 2 为复合杂合突变，病例 3 仅发现单杂合突变。本文 3 例患者通过钾和镁的补充，症状改善，血钾、血镁水平达到治疗目标。**结论** Gitelman 综合征的临床表现缺乏特异性，诊断有赖于实验室检查及基因检测，预后良好。

关键词：Gitelman 综合征; 低钾血症；*SCL12A3* 基因

基金项目及编号：国家自然科学基金青年项目，项目编号：81900706。

Case report of three patients with Gitelman syndrome and literature review

He Xiaoyu, Zhang Xiaoling, Yue Han, Yu Xuefeng, Shao Shiying

Department of Endocrinology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Branch of National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, 1095 Jiefang Ave, Wuhan, 430030, China.

Corresponding author: Shao Shiying, Email: shaoshiyingtj@163.com

Gitelman 综合征（Gitelman syndrome，GS）是一种常染色体隐性遗传的肾小管盐重吸收障碍性疾病，以低钾性代谢性碱中毒、低镁血症、低尿钙以及血浆肾素和醛固酮水平升高而血压正常或偏低为特征 [1]。GS 特征性的电解质紊乱由肾远曲小管的对噻嗪类利尿剂敏感的 Na^+- Cl^- 协同转运蛋白（Na-Cl cotransporter，NCCT）失活引起。该蛋白的失活由位于染色体 16q13 的编码基因 SLC12A3 突变所致 [2]。GS 在欧洲人中的发病率约为 1/40000[3]。亚洲人群中的确切发病率尚不清楚，日本人中报道的发病率为 10.3/10000，要高于欧洲人群 [4]。GS 患者可有发作性的肌无力和肢体抽搐，但一些患者

则表现为无症状的亚临床疾病状态。临床诊断有赖于实验室检查，最终确诊则需要基因检测。本文报道2019年4月-2021年2月入住本科的3例低钾血症患者的临床特点，并对患者全外显子进行高通量二代测序分析，寻找可能存在的新的基因突变位点。

1 临床资料

1.1 病例介绍及体格检查

病例1：女性，33岁，因“发现血钾降低1天”入院。患者1天前因不孕不育至我院生殖医学中心体检时发现血钾2.43mmol/L。无明显肢体乏力、麻木，无手足抽搐或发作性软瘫，无烦渴、多饮、多尿等症状。门诊以“低钾原因待查”收住院。既往8年来未采取避孕措施未孕未育，否认长期腹泻、使用泻药、利尿剂等。入院查体：体温36.6°C，脉搏97次/min，呼吸18次/min，血压 132/81mmHg，身高158cm，体重54kg，体重指数 21.63kg/m^2。神清，精神可，无眼睑及颜面浮肿，无满月脸、多血质外貌。心肺腹未见异常。四肢肌力、肌张力正常，病理征阴性。

病例2: 女性，28岁，因“间歇性肢体抽搐、双下肢乏力9年”入院。患者9年前无明显诱因出现双手、口唇、面部麻木抽搐，双下肢乏力。至当地医院就诊，发现血钾低（具体数值不详），给予补钾治疗后症状缓解。此后患者在情绪不佳、劳累出汗时可出现手指和唇部轻度麻木和抽搐，可自行缓解。1年前开始上述症状出现较前频繁，发作时双下肢乏力较前严重，自觉下楼梯时行走困难，伴心慌、胸闷，给予补钾治疗症状可缓解。半月前患者再次出现双下肢乏力、手足和舌头抽搐，自行在家中口服10%氯化钾口服溶液30mL，并立即至当地医院就诊，查血钾3.11mmol/L。为求进一步诊治1天前至我院门诊，查血钾2.78mmol/L，门诊以“低钾原因待查”收住院。既往否认长期腹泻、使用泻药、利尿剂等。入院查体：体温36.8°C，脉搏84次/min，呼吸18次/min，血压 124/69mmHg，身高161cm，体重62kg，体重指数23.92kg/m^2。神清，精神可。心肺腹未见异常。四肢肌力、肌张力正常，病理征阴性。

病例3: 女性，31岁，因“间歇性四肢乏力麻木、胸闷3月”入院。患者3月前无明显诱因出现四肢乏力、麻木，伴胸闷症状，持续半小时左右症状自行缓解，未前往医院就诊。1月前再次出现四肢乏力伴胸闷，至当地医院就诊查血钾3.01mmol/L，予以补钾治疗后症状缓解。此后上述症状间断发作，予以补钾治疗后复查血钾在3.5mmol/L以上。为明确低钾原因门诊以“低钾原因待查”收住院。既往6年前有剖宫产手术史，否认长期腹泻、使用泻药、利尿剂等。入院查体：体温36.8°C，脉搏86次/min，呼吸20次/min，血压 87/57mmHg，身高159cm，体重47kg，体重指数18.59kg/m^2。神清，精神可。心肺腹未见异常。四肢肌力、肌张力正常，病理征阴性。

1.2 实验室检查及影像学检查

3 例患者三大常规、凝血功能以及肝肾功能血脂均在正常范围。其电解质、血气分析及 24h 尿钾、尿钙血气分析结果见表 1。病例 1 和病例 2 表现为低钾、低镁、肾性失钾、低尿钙、代谢性碱中毒，病例 3 轻度低钾，血镁正常，也存在肾性失钾及低尿钙，血气分析为轻度的呼吸性碱中毒合并代谢性酸中毒。激素水平测定提示，3 例患者的甲状腺功能，肾上腺皮质激素均在正常范围；3 例患者的肾素水平均升高，病例 1 的醛固酮也升高，而病例 2 和病例 3 醛固酮水平正常。

3 例患者心电图正常。肾上腺 CT 及肾动静脉血管成像均未见明显异常。

1.3 基因检测

患者全外显子进行高通量二代测序分析（表 2）发现病例 1 和病例 2 的 SCL12A3 基因均存在 2 个突变，为复合杂合突变。病例 3 在 SCL12A3 基因上存在一个杂合突变。其中病例 1 的 c.1316G>T、c.1288T>G[5]；病例 2 的 c.185A>G[6]（图 1A）；病例 3 的 c.3053G>A[7] 均有文献报道。而病例 2 的移码突变 c.976delG（图 1C）为首次报道，参考 ACMG 基因突变解读指南，该位点符合 2 条证据（PVS，PM2），分级评定为可能致病。由于患者父亲已过世，我们仅采集了患者母亲的外周血进一步行基因检测，结果显示其母亲在 c.185A>G 突变位点为杂合子（图 1B），而在 c.976delG 突变位点为野生型（图 1D），推测病例 2 的 c.976delG 突变来源于父亲。

2 诊断及治疗

结合症状、辅检及基因结果，3 例患者均诊断为 GS。病例 1 给予 10%氯化钾口服溶液（每次 30ml，每天 3 次）及门冬氨酸钾镁片（每次 2 片，每天 3 次）；病例 2 给予 10%氯化钾口服溶液（每次 30ml，每天 3 次）、氯化钾缓释片（每次 2 克，每天 3 次）及门冬氨酸钾镁片（每次 2 片，每天 3 次）；病例 3 给予氯化钾缓释片（每次 0.5 克，每天 3 次）。出院 3 月随访复查结果：病例 1 血钾 3.03-3.21mmol/L，血镁 0.75-0.81 mmol/L；病例 2 血钾 3.02-3.11 mmol/L，血镁 0.65-0.72 mmol/L；病例 3 血钾 3.71-4.01 mmol/L，血镁 0.79-0.82 mmol/L。

3 讨论

3.1 发病机制

1966 年 Gitelman 等人[8] 首先描述了 3 名低钾代谢性碱中毒、高肾素高醛固酮但血压正常的女性患者，临床特点类似 Bartter 综合征（Bartter syndrome, BS）。然而这 3

患者区别于经典的 BS，出现了低尿钙及低镁血症。故而 GS 被认为是 BS 的一种特殊亚型。1996 年 Simon 等人[2] 克隆了 *SCL12A3* 基因的 cDNA，揭示了 GS 的分子基础，才从遗传学上将 GS 与 BS 区分开来。

SLC12A3 基因编码噻嗪类敏感的同向转运子。该基因突变导致肾远曲小管对噻嗪类利尿剂敏感的 Na^{+}- Cl^{-} 协同转运蛋白（NCCT）的结构和/或功能异常，钠离子、氯离子的重吸收减少导致血容量下降，进而肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）激活。高醛固酮血症会增加皮质集合管中的钠重吸收，进而增加钾离子和氢离子的分泌，导致低钾代谢性碱中毒[9]。本文病例 2 和病例 3 醛固酮水平正常，可能与长期低钾抑制醛固酮的分泌有关。

GS 患者低尿钙及低镁血症的机制尚未完全阐明。在 GS 动物模型中的研究提示低尿钙可能与低血容量导致近端小管中钙离子的被动重吸收增加有关，而远曲小管中氯化钠重吸收受损间接下调镁离子转运蛋白 TRPM6 导致了低镁血症[10]。本文病例 3 无低镁血症，文献报道中亦有 8-22%的 GS 患者血镁正常。在 GS 患者的肾组织活检中观察到血镁正常患者的 TRPM6 蛋白表达水平与健康人相近，而低镁患者的 TRPM6 蛋白表达水平明显降低，为血镁正常的 GS 诊断提供了病理生理基础[11]。

3.2 临床症状

该疾病男性患者较女性更早发病且症状更重[6,12]。其临床表现缺乏特异性，多与电解质紊乱及 RAAS 系统的异常激活有关。

本文的 3 例患者均为成年发病，血压均正常。病例 1 患者无明显低钾症状，由体检时偶然发现而就诊；病例 2 和病例 3 均有低钾相关临床表现，通过补钾症状可缓解。既往文献报告也表明 GS 的临床表现存在很大的异质性，患者可能没有任何临床症状，仅在常规体检中被发现低钾血症，也可表现出低钾血症相关的乏力、软瘫、烦渴、多尿[9]。

手足抽搐是 GS 的常见症状，可能与严重低镁血症抑制 PTH 的合成与释放以及代谢性碱中毒使血浆中游离钙水平下降有关[13]。研究也表明血镁水平与症状的严重程度相关，相较于血镁正常的患者，低镁血症的患者症状往往更为明显[13]。

目前研究认为 GS 的基因型与表型之间无明确相关性，纯合子的症状较杂合子更严重[6]。临床表现的异质性可能与基因突变的位置及类型、基因修饰、可能存在的代偿机制以及突变所导致的蛋白质功能及结构改变不同有关[14]，尚需进一步研究以明确。

3.3 临床诊断

GS 的临床诊断有赖于实验室检查。典型表现为“五低一高”和代谢性碱中毒，即低血钾、低血镁、低血氯、低尿钙、偏低血压和 RAAS 活性增高。其中低血镁和低尿钙对 GS 的诊断有重要价值。

GS 的遗传方式遵循常染色体隐性遗传，故而最终确诊标准为 *SLC12A3* 基因中发现两个致病突变，即纯合突变或复合杂合突变可确诊[15]。目前已知的 *SLC12A3* 基因突

变已超过 500 个（人类基因突变数据库:http://www.hgmd.org），包括错义突变、无义突变、剪接突变、移码突变等，其中错义突变最常见，且多为复合杂合突变，纯合突变少见。中国人群中错义突变 p. T60M 和 p. D486N 是最常见突变[16-19]，而欧洲人群出现频率最高的 2 种基因突变为错义突变 p. A313V 和剪接突变 c. 1180+1G>T[20]。本文的病例 1 和病例 2 为复合杂合突变，可确诊。病例 3 仅发现单杂合突变，实验室检查提示低钾血症及肾性失钾、低尿钙、血浆肾素水平升高，但基因诊断尚不足以确立，仅临床诊断为 GS。由于单纯全外显子测序仅覆盖外显子及邻近区域，内含子等非编码区不在该检查范围内，且无法检测拷贝数变异或大片段突变，病例 3 需进一步多重连接依赖式探针扩增技术（MLPA）以寻找其他可能存在的变异位点。然而，一项针对 448 例临床诊断 GS 患者的基因突变分析研究中尽管运用了 MLPA 和多重荧光定量 PCR 技术，仍然有 6%的单杂合突变[20]。可能原因为单核苷酸多态性干扰 NCCT 的表达和功能；其他调节 NCCT 功能的相关基因存在变异；基因的表达和功能可能后天修饰[18]。

3.4 治疗

目前观念认为 GS 尚无法治愈，但进展缓慢、预后良好。治疗上，以纠正 GS 患者电解质紊乱、改善症状为主。治疗方法主要包括终身电解质替代治疗和基于病理生理机制的治疗，其中补钾和补镁为最重要的干预方法。指南建议血钾及血镁的治疗目标分别为血钾≥ 3. 0 mmol/L，血镁≥0. 6 mmol/L[15,21]。对于大剂量钾镁制剂不耐受时可考虑联合拮抗 RAAS 系统的保钾利尿剂 (如螺内酯、依普利酮和阿米洛利)、 COX 抑制剂 (如吲哚美辛) 以及血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）/血管紧张素受体拮抗剂(ARB) 类药物。本文 3 例患者通过钾和镁的补充，症状改善，血钾、血镁水平达到治疗目标，仍需长期随访监测。

4 结论

本文报道的病例 1 和病例 2 实验室检查均有典型的生化改变，且基因检测都发现两个致病突变，临床诊断及基因诊断均成立，但病例 1 无症状，病例 2 却长期间断发作低钾低镁所致的乏力和肢体抽搐症状。病例 3 血生化改变不如病例 1 和病例 2 严重，但症状明显，基因检测仅发现单杂合突变，需进一步提升基因检测技术以寻找可能存在的其他变异位点，目前仅临床诊断 GS。本文还首次报道了病例 2 的移码突变 c.976delG，但仍需针对新发现的变异位点进行功能学研究。3 例患者各有特点，结合文献复习，加深了对 GS 的认识。

参考文献

1. Fulchiero R, Seo-Mayer P. Bartter Syndrome and Gitelman Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):121-134. doi:10.1016/j.pcl.2018.08.010

2. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet*. 1996;12(1):24-30. doi:10.1038/ng0196-24
3. Melander O, Orho-Melander M, Bengtsson K, et al. Genetic variants of thiazide-sensitive NaCl-cotransporter in Gitelman's syndrome and primary hypertension. *Hypertension*. 2000;36(3):389-394. doi:10.1161/01.hyp.36.3.389
4. Tago N, Kokubo Y, Inamoto N, Naraba H, Tomoike H, Iwai N. A high prevalence of Gitelman's syndrome mutations in Japanese. *Hypertens Res*. 2004;27(5):327-331. doi:10.1291/hypres.27.327
5. Shao L, Ren H, Wang W, et al. Novel SLC12A3 mutations in Chinese patients with Gitelman's syndrome. *Nephron Physiol*. 2008;108(3):p29-36. doi:10.1159/000117815
6. Tseng MH, Yang SS, Hsu YJ, et al. Genotype, phenotype, and follow-up in Taiwanese patients with salt-losing tubulopathy associated with SLC12A3 mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):E1478-1482. doi:10.1210/jc.2012-1707
7. Yasujima M. [Clinical significance of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene by mutational analysis]. *Rinsho Byori*. 2007;55(4):338-343.
8. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians*. 1966;79:221-235.
9. Parmar MS, Muppidi V, Bashir K. Gitelman Syndrome. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022.
10. Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AWCM, Loffing J, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Enhanced passive Ca2+ reabsorption and reduced Mg2+ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest*. 2005;115(6):1651-1658. doi:10.1172/JCI24134
11. Jiang L, Chen C, Yuan T, et al. Clinical severity of Gitelman syndrome determined by serum magnesium. *Am J Nephrol*. 2014;39(4):357-366. doi:10.1159/000360773
12. 戚东桂, 胡蜀红, 张惠兰, 张木勋. Gitelman 综合征 1 例报告. 内科急危重症杂志. 2007;13(1):53-54.
13. Pantanetti P, Arnaldi G, Balercia G, Mantero F, Giacchetti G. Severe hypomagnesaemia-induced hypocalcaemia in a patient with Gitelman's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(3):413-418. doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01223.x
14. Riveira-Munoz E, Chang Q, Bindels RJ, Devuyst O. Gitelman's syndrome: towards genotype-phenotype correlations? *Pediatr Nephrol*. 2007;22(3):326-332. doi:10.1007/s00467-006-0321-1
15. 中国研究型医院学会罕见病分会, 中国罕见病联盟, 北京罕见病诊疗与保障学会, Gitelman 综合征中国专家组. Gitelman 综合征诊疗中国专家共识(2021 版). 罕见病研究. 2022;(001-001).
16. Liu T, Wang C, Lu J, Zhao X, Lang Y, Shao L. Genotype/Phenotype Analysis in 67 Chinese Patients with Gitelman's Syndrome. *Am J Nephrol*. 2016;44(2):159-168. doi:10.1159/000448694
17. 王芬, 崔云英, 李春艳, 童安莉, 李玉秀. 64 例 Gitelman 综合征患者临床表现和基因突变分析. 基础医学与临床. 2017;37(11):6.
18. Ma J, Ren H, Lin L, et al. Genetic Features of Chinese Patients with Gitelman Syndrome: Sixteen Novel SLC12A3 Mutations Identified in a New Cohort. *Am J Nephrol*. 2016;44(2):113-121. doi:10.1159/000447366
19. Zeng Y, Li P, Fang S, et al. Genetic Analysis of SLC12A3 Gene in Chinese Patients with Gitelman Syndrome. *Med Sci Monit*. 2019;25:5942-5952. doi:10.12659/MSM.916069
20. Vargas-Poussou R, Dahan K, Kahila D, et al. Spectrum of mutations in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(4):693-703. doi:10.1681/ASN.2010090907
21. Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91(1):24-33. doi:10.1016/j.kint.2016.09.046

表1 入院后3例GS患者的血电解质、24小时尿电解质、血气分析及肾素醛固酮水平

项目	病例1	病例2	病例3	正常范围
血钾（mmol/L）	2.56	2.77	3.35	3.50-5.10
血钠（mmol/L）	139.9	140.6	137.0	136-145
血氯（mmol/L）	93.1	98.9	102.1	99-110
血钙（mmol/L）	2.49	2.07	2.29	2.15-2.50
血镁（mmol/L）	0.63	0.53	0.79	0.66-1.07
PH	7.455	7.458	7.458	7.35-7.45
HCO_3^-（mmol/L）	30.9	28.8	19.4	21-28
BE(mmol/L)	7.0	4.9	-3.80	-3.00-3.00
PCO_2 (mmHg)	44	41.2	27.8	35-45
24小时尿钾(mmol/24h)	79.24	40.3	43.87	-
24小时尿钙(mmol/24h)	<0.20	<0.20	1.82	2.5-7.5
活性肾素浓度(μIU/mL)	364.0	212.3	119.6	4.4-36.1
醛固酮(pg/mL)	505.0	159.0	200.0	0-353.0

表2 GS患者基因突变类型

患者	基因	外显子	突变	合子	效应	参考文献
病例1	SLC12A3	10	c.1316G>T c.1288T>G	复合杂合	p.G439V p.C430G	5 5
病例2	SLC12A3	8 1	c.976delG c.185A>G	复合杂合	p.V326fs p.D62G	本文 6
病例3	SLC12A3	26	c.3053G>A	杂合	p.R1018Q	7

图1 全外显子高通量二代测序在病例2及患者母亲均检出 SLC12A3, c.185A>G，A：病例2，B：病例2的母亲；全外显子高通量二代测序检出病例2 SLC12A3, c.976delG（C），其母亲在该位点为野生型（D）。

